



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

19

11 Veröffentlichungsnummer: **0 017 059**
B1

12

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

45 Veröffentlichungstag der Patentschrift:
25.11.81

51 Int. Cl.³: **C 07 C 69/708, C 07 C 67/26,**
C 08 G 65/28, B 01 F 17/44

21 Anmeldenummer: **80101368.1**

22 Anmeldetag: **17.03.80**

54 **Alkoxylierte Fettsäuren, Verfahren zu deren Herstellung und ihre Anwendung als Lösungsvermittler.**

30 Priorität: **22.03.79 DE 2911241**

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
15.10.80 Patentblatt 80/21

45 Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:
25.11.81 Patentblatt 81/47

84 Benannte Vertragsstaaten:
CH DE FR GB

55 Entgegenhaltungen:
Keine

73 Patentinhaber: **BASF Aktiengesellschaft,**
Carl-Bosch-Strasse 38, D-6700 Ludwigshafen (DE)

72 Erfinder: **Oppenlaender, Knut, Dr., Otto-Dill-Strasse 23,**
D-6700 Ludwigshafen (DE)
Erfinder: **Krapf, Heinz, Dr., In der Schieft,**
6718 Gruenstadt (DE)
Erfinder: **Lang, Siegfried, Dr., Thomas-Mann-Strasse 22,**
D-6700 Ludwigshafen (DE)

EP 0 017 059 B1

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents im Europäischen Patentblatt kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

**Alkoxylierte Fettsäuren, Verfahren zu deren Herstellung
und ihre Anwendung als Lösungsvermittler**

Zur Herstellung wäßriger Injektionslösungen von wasserunlöslichen Wirkstoffen benötigt man Lösungsvermittler (Solubilisatoren). Als solche werden Umsetzungsprodukte von Rizinusöl, hydriertem Rizinusöl oder Sorbitanestern mit Ethylenoxid verwendet, die jedoch anwendungstechnische Nachteile aufweisen.

5 So besitzt eine 30%ige wäßrige Lösung eines solchen Solubilisators eine Viskosität von 35 bis 40 mPa s und ist daher für viele Anwendungszwecke, wie z. B. die parenterale Applikation, zu viskos. Ein weiterer Nachteil der bekannten Solubilisatoren besteht darin, daß sie nach parenteraler Applikation zu einer Freisetzung von Histamin führen, womit ein Blutdruckabfall verbunden ist.

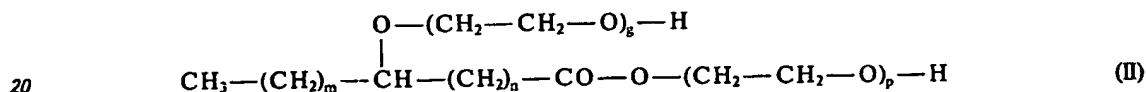
Es wurden nun Substanzen gefunden, bei denen diese Nachteile nicht auftreten.

10 Gegenstand der Erfindung sind Produkte der Umsetzung von Monohydroxyfettsäuren der Formel I



15 worin m eine ganze Zahl von 4 bis 9 und n eine ganze Zahl von 6 bis 11 darstellt, mit 12–20 Mol Ethylenoxid.

Die so erhaltenen Produkte bestehen ganz überwiegend aus Substanzen der Formel II



worin m und n die oben angegebene Bedeutung besitzen und die Summe von g + p eine beliebige Zahl von 12 bis 20 darstellen.

25 Bevorzugt sind die Umsetzungsprodukte, die aus Monohydroxyfettsäuren der Formel I, worin m eine ganze Zahl von 5 bis 8 und n eine ganze Zahl von 7 bis 10 darstellen, und 14–17 Mol Ethylenoxid erhalten werden.

Gegenstand der Erfindung ist weiter ein Verfahren zur Herstellung der genannten alkoxylierten Fettsäuren, welches darin besteht, daß man eine Monohydroxyfettsäure der Formel II in Gegenwart basischer Katalysatoren mit 12 bis 20, vorzugsweise 14–17, Mol Ethylenoxid umsetzt.

30 Die Umsetzung der Fettsäure mit Ethylenoxid erfolgt nach an sich bekannten Methoden in Rührautoklaven bei einem Druck von 3 bis 9 bar und einer Temperatur von 90 bis 130, vorzugsweise 100 bis 120°C (vgl. Schönfeldt, Grenzflächenaktive Äthylenoxid-Addukte, Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1976; DE-AS 1 901 535).

35 Als basische Katalysatoren eignen sich besonders Alkalihydroxide und Alkalialkoholate sowie Amine. Auch Aminoxide können verwendet werden. Beispiele für solche Katalysatoren sind:

Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriummethylat,
Kaliummethylat, Natriummethylat, Kaliummethylat,
Dimethyldodecylamin, Dimethyldodecylaminoxid.

40 Die bei der Reaktion als Katalysator wirkende Base wird nach Beendigung der Umsetzung mit einer physiologisch verträglichen Säure neutralisiert.

Die Erfindung betrifft insbesondere die Verwendung der neuen Produkte als Lösungsvermittler, vorzugsweise für pharmazeutische Zwecke.

45 Die Verwendung der neuen Verbindungen als Lösungsvermittler erfolgt in bekannter Weise. So wird beispielsweise der Wirkstoff mit diesen gemischt und — gegebenenfalls unter leichtem Erwärmen — Wasser zugesetzt. Geeignete Wirkstoffe sind z. B. fettlösliche Vitamine (Vitamin A, E, K), Steroide und Benzodiazepine.

50 Die Viskosität einer 30%igen wäßrigen Lösung der neuen Verbindungen liegt bei 3,5 bis 15 mPa s und ist damit erheblich niedriger als entsprechende Lösungen der bekannten Lösungsvermittler Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonooleat, Glycerinpolyglykolricinoleat oder Glycerinpolyglykoxisteat. Darüber hinaus führen die neuen Substanzen im Gegensatz zu den bekannten Lösungsvermittlern nach parenteraler Gabe an Säugetiere zu keiner Histaminfreisetzung und damit auch nicht zu einem Blutdruckabfall.

55

Beispiel 1

60 156 Gewichtsteile (0,52 Molteile) eines Gemisches aus 9- und 10-Hydroxystearinsäure werden in Gegenwart von 1,5 Gewichtsteilen KOH-Pulver in üblicher Weise im Autoklaven mit 343 Gewichtsteilen (7,8 Molteilen) Ethylenoxid bei 110 bis 120°C umgesetzt. Man erhält eine gelbliche viskose Flüssigkeit. Das als Katalysator verwendete KOH-Pulver wird mit Phosphorsäure neutralisiert. Das Reaktionspro-

dukt besitzt die Verseifungszahl 60, die Hydroxylzahl 123 und eine Viskosität von 8,2 (30%ige Lösung). Eine 1%ige Lösung der so erhaltenen Substanz in 5%iger Kochsalzlösung besitzt den Trübungspunkt 51 bis 52° C.

Beispiel 2

165 Gewichtsteile (0,55 Molteile) 12-Hydroxystearinsäure werden in Gegenwart von 0,5 Gewichtsteilen einer 50%igen KOH-Lösung mit 339 Gewichtsteilen (7,7 Molteilen) Ethylenoxid bei 100 bis 110° C im Autoklaven umgesetzt. Man erhält eine nahezu farblose weiche Paste. Das Kaliumhydroxid wird mit Essigsäure neutralisiert. Das Reaktionsprodukt besitzt einen Auftaupunkt von 25 bis 26° C, die Verseifungszahl 61, die Hydroxylzahl 125 und eine Viskosität von 11,5 mPa s (30%ige Lösung). Der Trübungspunkt einer 1%igen Lösung des Produkts in 5%iger Kochsalzlösung liegt bei 54 bis 55° C.

Beispiel 3

1050 Gewichtsteile (3,5 Molteile) 12-Hydroxystearinsäure werden unter Zusatz von 31,5 Gewichtsteilen N,N-Dimethyldodecylamin als Katalysator mit 154 Gewichtsteilen (3,5 Molteilen) Ethylenoxid bei 100 bis 110° C im Autoklaven umgesetzt. 176,5 Gewichtsteile der so erhaltenen gelblichen festen Substanz, welche 1 Mol Ethylenoxid pro Mol 12-Hydroxystearinsäure enthält, werden in Gegenwart von 1,8 Gewichtsteilen KOH-Pulver im Autoklaven bei 100 bis 110° C mit 330 Gewichtsteilen (7,5 Molteilen) Ethylenoxid umgesetzt. Man erhält eine schwach gelbliche weiche Paste, die mit Essigsäure auf pH 7 eingestellt wird. Das Reaktionsprodukt besitzt die Verseifungszahl 54, die Hydroxylzahl 123 und eine Viskosität von 6,5 (30%ige Lösung).

Der Trübungspunkt einer 1%igen Lösung des Produkts in 5%iger Kochsalzlösung liegt bei 57 bis 58° C.

Anwendungsbeispiele

- 500 mg Propanidid werden bei 50 bis 60° C mit 2 g des gemäß Beispiel 1 erhaltenen Ethoxylierungsproduktes gemischt. Unter Rühren werden bei derselben Temperatur 7,5 ml Wasser zugegeben. Man erhält eine klare wäßrige Lösung, die eine Viskosität von 9 mPa s (Pa s = Pascal-Sekunden) aufweist.
- 1 g Vitamin-E-Acetat wird mit 2 g des gemäß Beispiel 2 erhaltenen Lösungsvermittlers gemischt, auf 50 bis 60° C erwärmt und bei dieser Temperatur langsam mit 7 ml Wasser vermischt. Die so erhaltene klare Lösung besitzt eine Viskosität von 4,5 mPa s.
- 1,5 Azulen werden mit 2,0 g Lösungsvermittler gemäß Beispiel 3 gemischt und unter leichtem Erwärmen mit 6,5 ml Wasser vermischt. Man erhält eine klare, tiefblaue wäßrige Lösung mit der Viskosität 4,8 mPa s.
- 800 mg Vitamin K₁ werden mit 2 g Lösungsvermittler gemäß Beispiel 3 gemischt. Unter Erwärmen auf 60° C werden langsam 7,5 ml 60° C warmes Wasser zugegeben. Die klare Vitamin-K₁-Lösung weist eine Viskosität von 4 mPa s auf.

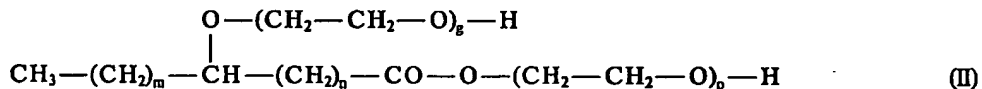
Patentansprüche

1. Produkte der Umsetzung von Monohydroxyfettsäuren der Formel I



worin m eine ganze Zahl von 4 bis 9 und n eine ganze Zahl von 6 bis 11 darstellt, mit 12–20 Mol Ethylenoxid.

2. Produkte gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie die Formel II



besitzen, worin m und n dasselbe wie in Anspruch 1 und die Summe von g + p eine beliebige Zahl von 12 bis 20 darstellen.

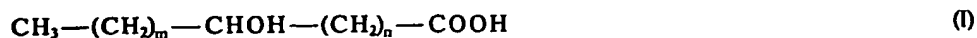
3. Verfahren zur Herstellung der Produkte gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Monohydroxyfettsäure der Formel I gemäß Anspruch 1 in Gegenwart basischer Katalysatoren mit

12 bis 20, vorzugsweise 14—17, Mol Ethylenoxid umgesetzt.

4. Verwendung der Produkte gemäß Anspruch 1 als Lösungsvermittler.

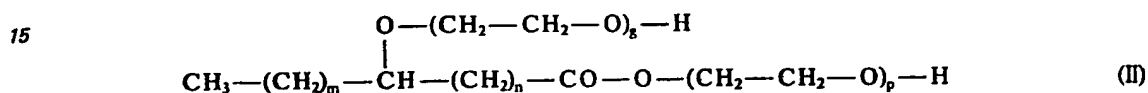
5 Claims

1. Products of the reaction of monohydroxy-fatty acids of the formula I



10 where m is an integer from 4 to 9 and n is an integer from 6 to 11, with from 12 to 20 moles of ethylene oxide.

2. Products as claimed in claim 1, characterized in that they have the formula II



20 where m and n have the same meanings as in claim 1 and the sum of g + p is any number from 12 to 20.

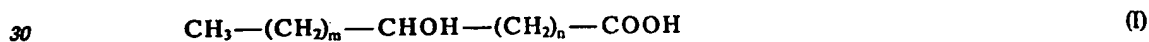
3. A process for the preparation of the products as claimed in claim 1, characterized in that a monohydroxy-fatty acid of the formula I given in claim 1 is reacted with from 12 to 20, preferably from 14 to 17, moles of ethylene oxide in the presence of a basic catalyst.

4. Use of the products as claimed in claim 1 as solubilizers.

25

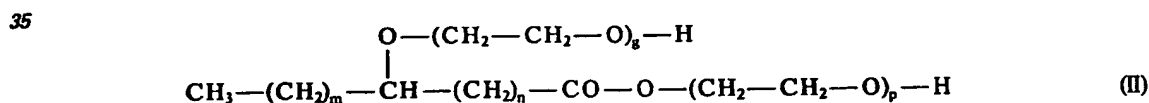
Revendications

1. Produits de la réaction de monohydroxyacides gras de formule I



30 où m représente un nombre entier de 4 à 9 et n un nombre entier de 6 à 11, avec 12—20 moles d'éthylène-oxyde.

2. Produits selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils possèdent la formule II



40 où m et n représentent comme dans la revendication 1 et la somme g + p est un nombre quelconque de 12 à 20.

3. Procédé de préparation de produits selon la revendication 1, caractérisé par le fait que l'on fait réagir un monohydroxyacide gras de formule I, selon la revendication 1, en présence de catalyseurs basiques, avec 12 à 20, de préférence 14—17 moles d'éthylène-oxyde.

45 4. Utilisation des produits selon la revendication 1, comme tiers-solvants.

50

55

60

65